



Síntese e avaliação da atividade antileishmanial de carbenos N-heterocíclicos

Lúcia A. Santi, Carolina Galuppo, Letícia B. Rosa, Camilla Abbehausen, Danilo C. Miguel

Resumo: Leishmaniose é o nome dado à doença parasitária causada pelo protozoário *Leishmania* transmitida para mamíferos através da picada do mosquito-palha. Tem-se observado nos últimos anos um aumento nos índices de letalidade dela. Uma das problemáticas da doença deve-se ao tratamento, o qual depende de administração parenteral, hospitalização, além de utilizar medicamentos tóxicos. Neste cenário, metalofármacos apresentam diversas vantagens para o desenvolvimento de fármacos antiparasitários. Então, o projeto se propôs ao desenvolvimento de uma série sistemática para buscar maior compreensão da relação estrutura atividade e possibilitar o desenvolvimento racional de um novo metalofármaco anti parasitário.

Palavras-chave: complexos Au(I), atividade antileishmania, metalofármacos.

Introdução

A leishmaniose é uma doença que acomete mamíferos, causada pelo protozoário parasita *Leishmania*, transmitida para humanos através da picada do mosquito-palha, assim, acomete majoritariamente países de clima tropical e subtropical. Manifestações clínicas da doença incluem lesões na pele, mucosa e vísceras dependendo da espécie do parasita e da resposta do hospedeiro.

Normalmente regiões periféricas são as mais afetadas, a doença afeta animais domésticos e seres humanos, sendo que em relação ao segundo grupo apresenta letalidade de 7,8%.

Um estudo publicado na Revista Patológica Tropical, da Universidade Federal de Goiás, mostrou o aumento de 5,4% na letalidade da leishmaniose nos primeiros anos da última década. Segundo a OPAS/OMS, de 2013 a 2016, houve um aumento de 5% dos casos registrados nas Américas^{1,2}. Desse modo, é considerada um sério problema de saúde pública e é nítida a necessidade de estudos sobre o tema.

Em 1913 Gaspar Viana utilizou tártaro emético ($C_8H_{10}K_{20}15Sb_2$), um antimonial trivalente para o tratamento de leishmaniose cutânea. Desde 1940 o Sb(V), menos tóxico, passou a ser introduzido. A partir de então, a

evolução do tratamento não trouxe mudanças significativas e ele continua apresentando uma série de limitações incluindo graves reações adversas, a necessidade de administração parenteral, alta toxicidade e resistência à droga, geralmente associada com a reduzida acumulação intracelular do metal (antimônio).³

Existem outras opções, como anfotericina B, entretanto, são compostos tóxicos ou muito caros para um tratamento de uso diário, especialmente tendo em vista a situação financeira dos países onde a leishmaniose é mais presente.⁴

Nesse cenário, metalofármacos oferecem importantes vantagens em comparação aos compostos orgânicos como, por exemplo, diferentes geometrias que possibilitam ter maior especificidade ao alvo celular, um ajuste fino das propriedades dos complexos metálicos pelo uso de ligantes seletivos, mantendo a atividade biológica e reduzindo efeitos adversos.

Nosso grupo de pesquisas tem desenvolvido diversos complexos organometálicos de Au(I) contendo ligantes carbenos N-heterocíclicos (Au-NHC), e como pode ser evidenciado por diversos estudos publicados^{5,6}, várias estruturas deste tipo demonstraram atividade antileishmaniose.

Resultados e discussão

As rotas sintéticas utilizadas para obtenção dos dois complexos obtêm os dois complexos utilizados estão descritas abaixo:

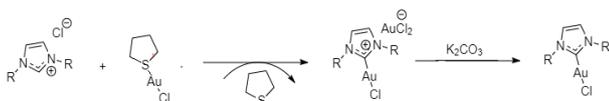


Figura 1. Rota sintética [Au(liPr)Cl]

A obtenção do complexo foi confirmada por RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3). Na ordem, (integração relativa; multiplicidade; acoplamento J^3 ; δ (ppm)): (12.48; d; 6.96; 1.2198), (12.69; d; 6.96; 1.3479), (4.16; sept; 6.84; 2.5603), (1.93; s; 7.1664), (4.07; d; 7.72; 7.2897), (2.00; t; 7.80; 7.5034).

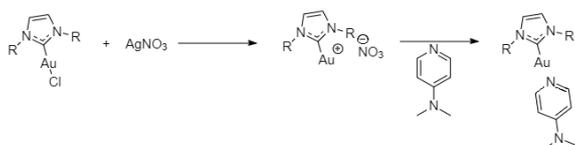


Figura 2. Rota sintética [Au(liPr)DMAP]

A obtenção do complexo foi confirmada por RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3). Na ordem, integração relativa; multiplicidade; acoplamento J^3 ; δ (ppm): (24.14; d; 6.90, 6.85; 1.3117, 1.4386), (4.00; sept; 6.85; 2.6530), (5.45; s; 3.3388), (1.79; d; 7.50; 6.8278), (4.61; d; 2.85; 7.3593), (2.08; s; 7.3961), (1.96; t; 7.87; 7.5958), (1.77; d; 7.50; 8.2879).

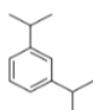


Figura 3. R=2,6-diisopropilfenil

A interação dos complexos com promastigotos de *L.braziliensis* e *L.amazonensis* foi avaliada, bem como a toxicidade em macrófagos extraído da medula de camundongos. Os dados estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 1. Resultados de IC_{50} para cultura de promastigotos

Complexo	Espécie	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	CC_{50} em macrófagos (μM)
[Au(liPr)Cl]	<i>L.braziliensis</i>	$13,86 \pm 1,28$	25,4
	<i>L.amazonensis</i>	$4,66 \pm 1,52$	

Em um estudo posterior, foram testados os dois complexos sintetizados e os valores de concentração que induz metade da atividade EC_{50} são mostrados na tabela abaixo:

Tabela 2. Resultados ensaio *in vitro* em promastigotos

Complexo	<i>L.braziliensis</i> $\text{EC}_{50} \pm \text{DP}$ (μM)	<i>L.amazonensis</i> $\text{EC}_{50} \pm \text{DP}$ (μM)
[Au(liPr)Cl]	7.40 ± 1.21	25.12 ± 3.38
[Au(liPr)DMAP]	12.84 ± 4.06	3.84 ± 1.07

Conclusões

A análise da atividade antileishmaniose informou valores um pouco altos de concentração inibitória mínima quando comparados aos da bibliografia que motivou este projeto.^{6,7}, no entanto, entende-se que nesses artigos foi testada outra espécie de Leishmania (*L. infantum*) e, portanto, não é o mais adequado comparar esses resultados, faz-se necessária a análise do outro complexo para que uma comparação mais adequada seja feita.

Os resultados em promastigota de *L.amazonensis* e *L.braziliensis* não foram muito promissores, no entanto, a partir da análise deles é razoável sugerir que novos ensaios com os mesmos complexos podem ser feitos em outras espécies de Leishmania e na sua forma amastigota.

Além disso, percebeu-se que ligantes volumosos, como o DMAP, o qual foi utilizado, podem atrapalhar a atividade do complexo.

Agradecimentos

Ao PIBIC, ao grupo Gremmlenz, à Prof^a D.ra Camilla Abbehausen, ao Prof Dr. Danilo C. Miguel e à M.^a Carolina Galuppo.

1. WHO|Leishmaniasis, <https://www.who.int/leishmaniasis/en/>, (accessed April 21, 2019).

2. PAHO | Leishmaniasis, <https://www.paho.org/hq/>, (accessed April 21, 2019).

3. F. Frézard, C. Demicheli, K. C. Kato, P. G. Reis and E. H. Lizarazo-Jaimes, *Rev. Inorg. Chem.*, 2013, **33**, 1–12.
4. L. M. Alcântara, T. C. S. Ferreira, F. R. Gadelha and D. C. Miguel, *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.*, 2018, **8**, 430–439.
5. B. Dominelli, J. D. G. Correia and F. E. Kühn, *J. Organomet. Chem.*, 2018, **866**, 153–164.
6. C. Zhang, S. Bourgeade Delmas, Á. Fernández Álvarez, A. Valentin, C. Hemmert and H. Gornitzka, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **143**, 1635–1643.
7. X. Bantreil and S. P. Nolan, *Nat Protoc.*, 2011, **6**, 69–77.